

**NEUROPATIAN ARVIOINTI PNQ-KYSELYLLÄ**

**PAKLITAKSELI – KARBOPLATIINI -HOITOA SAAVILLA POTILAILLA**

Sakari Mustalahti  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
Helmikuu 2016

# TIIVISTELMÄ

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö

## NEUROPATIAN ARVIOINTI PNQ-KYSELYLLÄ PAKLITAKSELI – KARBOPLATIINI -HOITOA SAAVILLA POTILAILLA

Kirjallinen työ, 28 s.  
Ohjaaja: professori Johanna Mäenpää

Helmikuu 2016

Avainsanat: perifeerinen neuropatia, CIPN, Patient Neurotoxicity Questionnaire, kemoterapia, paklitakseli, karboplatiini

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

---

Kemoterapian indusoima perifeerinen neuropatia (CIPN) on syöpien hoidossa käytettävien sytostaattien yleinen sivuvaikutus, joka voi johtaa solunsalpaajien annoksen vähentämiseen tai lääkityksen lopettamiseen. Tässä tutkimuksessa selvitettiin Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) -kyselylomakkeen käytettävyyttä neuropatia-oireiden seulonnassa Tampereen yliopistollisessa sairaalassa gynekologisilla syöpäpotilailla, joilla lääkitys aloitettiin paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä.

Tutkimuksen perusteella neuropatiaoireet ovat hyvin yleisiä, kuuden hoitokerran jälkeen 91 % potilaista raportoi oireita. PNQ-kyselylomaketta voidaan siis pitää herkkänä menetelmänä tunnistamaan kemoterapian indusoima neuropatia. Tutkimuksen merkittävin tulos kuitenkin on, että lääkityksen vaihtaminen paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmästä muuhun sytostaattiin kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä lievensi keskimääräistä oirevoimakkuutta. Sen sijaan oireiden voimakkuus lisääntyi niillä potilailla, jotka saivat paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmähoitoa koko seurantajakson ajan.

Kyselykaavake on myös todennäköisesti lisännyt jo tutkimuksen aikana tietoisuutta neuropatia-oireista ja näin vaikuttanut lääkityksen vaihtoon. Tästä näkökulmasta PNQ-kyselylomakkeen käytöllä voidaan arvioida olevan suotuisa vaikutus neuropatiaoireiden varhaisessa tunnistamisessa ja neuropatian hallinnassa.

# SISÄLLYS

1	Johdanto .....	1
1.1	Patofysiologia .....	1
1.2	Oireet .....	4
1.3	Epidemiologia .....	7
1.4	Tunnistaminen ja arviointi .....	10
1.4.1	Hermovaurion osoittaminen .....	10
1.4.2	Kliininen arvio .....	11
1.4.3	Potilaan ilmaisemat oireet .....	12
1.4.4	Eri menetelmien yhdistelmät .....	13
2	Tavoitteet .....	15
3	Lähtöaineisto ja menetelmät .....	16
4	Tulokset .....	18
5	Johtopäätelmät .....	23
	Lähteet .....	26
	Liitteet .....	29

# 1 JOHDANTO

Syöpien hoidossa käytettävien solunsalpaajien neurotoksiset sivuvaikutukset ovat hematologisten vaikutusten jälkeen niiden merkittävin sivuvaikutus. Neurotoksisista vaikutuksista merkittävin on kemoterapian indusoima perifeerinen neuropatia (CIPN, chemotherapy induced peripheral neuropathy). Neuropatian ilmeneminen vaikuttaa kemoterapian toteutumiseen, sillä sen takia solunsalpaajan annosta voidaan joutua vähentämään, lääkettä vaihtamaan tai lopettamaan kemoterapia kokonaan. Neuropatian varhainen tunnistaminen on tärkeää, sillä hermokudoksen uusiutumiskyky on rajallista. (1-4)

Kemoterapian indusoima neuropatia on luonteeltaan pääasiassa sensorista, oireina voi olla mm. hypestesiaa, parestesiaa ja dysestesiaa. Neuropatiaan voi myös liittyä motorisia oireita, kuten lihasvoimien heikkoutta, sekä autonomisen hermoston oireita, esimerkiksi ummetusta tai sydän- ja verenkiertoelimistön oireita. Oireet ilmenevät tyypillisimmillään distaalisesti ja symmetrisesti, sukka-hansikasmaisesti. Neuropatia on tullut kliinisesti merkittävämmäksi ongelmaksi, kun syöpähoidot ovat kehittyneet ja syöpään kuolleisuus on alentunut. Neuropatia voi alentaa merkittävästi syövästä selvinneiden elämänlaatua ja toimintakykyä. (2,4-7)

## 1.1 Patofysiologia

Kemoterapian indusoiman neuropatian mallit perustuvat pääasiassa hiiri- ja rottakokeisiin. Sytostaattit pääsevät ääreishermoston soluihin takajuuren ganglioiden kautta. Vaikka sytostaattit läpäisevät heikosti veri-aivoesteen, ne kulkevat helposti veri-hermoesteen läpi. Verihermoesto on ohuimmillaan takajuuren ganglioissa, ja tämä selittää, miksi takajuuren ganglioiden hermosolut ovat herkimvät vaurioitumaan CIPN:ssä. Vähäisemmässä määrin sytostaattit pääsevät ääreishermostoon myös sen hermosolujen päätteiden kautta. (1,6,8)

Neurotoksisuuden solutason mekanismit vaihtelevat lääkeaineittain. Yleisimmin vaikutusmekanismina on oksidatiivinen stressi, mikä johtaa mitokondriovaurioihin. Tämän myötä aksonien mikrotubulusten toiminta, mm. aksonaalinen kuljetus, heikkenee. Muita vaikutusmekanismeja ovat häiriöt jänniteriippuvaisten ionikanavien toiminnassa, solunsisäisessä tyrosiini-kinaasin toiminnassa sekä kasvutekijöiden hermosoluja suojaavan vaikutuksen poistuminen. On myös kuvattu sytotoksista inflammaatiota, demyelinisaatiota, aksonikatoa sekä her-

mosolujen apoptoosia. (1,6,8) Seuraavassa on kuvattu sytostaattien neurotoksisuuden mekanismeja lääkeaineryhmittäin.

Platinayhdisteet kerääntyvät takajuuren ganglioihin, missä ne aiheuttavat mitokondrioihin vaurioita ja oksidatiivista stressiä. Tämä johtaa muutoksiin hermosolujen jänniteriippuvaisten natriumkanavien toiminnassa sekä aksonaaliseen hypereksitabiliteettiin. (8,9) Sisplatiinin aiheuttaman neurotoksisuuden mekanismiksi on ehdotettu lääkeaineen aiheuttamia muutoksia DNA-tasolla, vaikkakin tarkka mekanismi on tuntematon (3). Tämä johtaa sytotoksiseen inflammaatioon, jänniteriippuvaisten kalium- ja kalsiumkanavien toiminnan häiriöihin, aksonivaurioon sekä hermosolujen apoptoosiin (3,8). Oksaliplatiinin aiheuttamalla neuropatialla on kaksi muotoa, akuutti ja krooninen. Akuutissa muodossa jänniteriippuvaliset natriumkanavat sekä mahdollisesti myös kalsiumkanavat vaurioituvat (3,8,10). Kroonisessa muodossa sooman vaurio johtaa sekundäärisesti aksonaalisen kuljetuksen häiriöihin. Lisäksi mukana on mahdollisesti myös oksidatiivista stressiä, mitokondrioiden toiminnan häiriöitä, demyelinisaatiota sekä apoptoosia. (8,10)

Taksaanit lisäävät tubuliinien stabiiliutta ja estävät mikrotubulusten polymerisaatiota. Tämä johtaa hermosolujen aksonaalisen kuljetuksen estymiseen. Eläinmallien mukaan taksaanit vaurioittavat myös ääreishermoston hermosolujen soomia. Paklitakselilla on lisäksi todettu mitokondrioiden ja jänniteriippuvaisten ionikanavien toiminnan häiriöitä sekä oksidatiivista stressiä. (3,6,8,9)

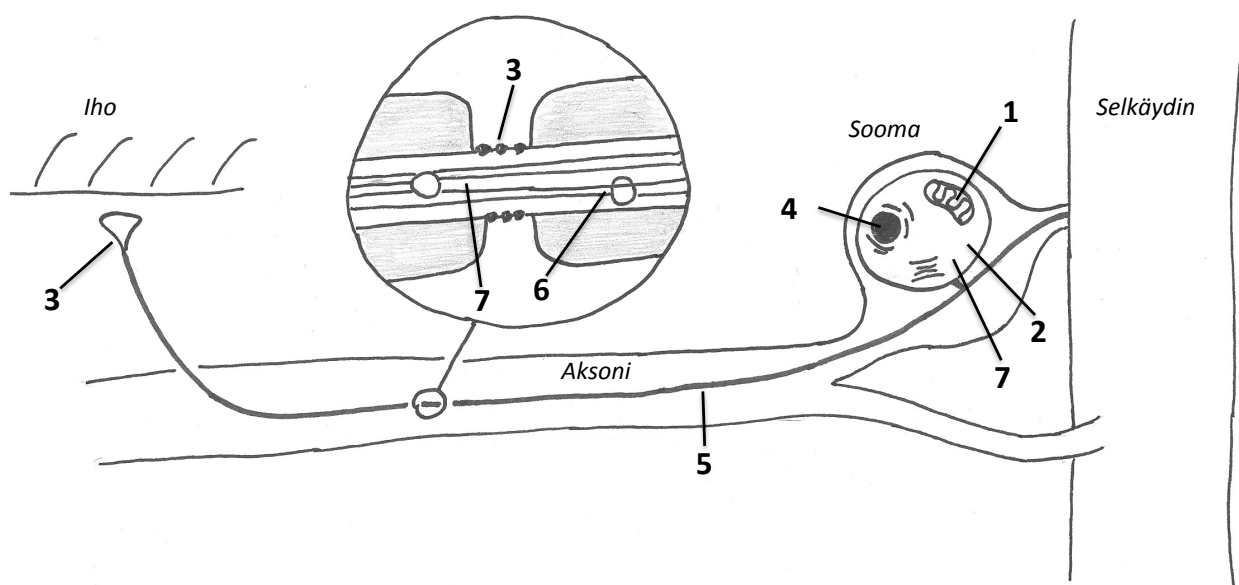
Vinka-alkaloidit, mm. vinkristiini, estävät mikrotubulusten polymerisaatiota. Tämä johtaa hermosolujen aksoneissa solurangan muodostumisen häiriöihin, mikä estää aksonaalista kuljetusta. (3,6,8,9) Antitubuliinien vaikutusmekanismi on samankaltainen, eli ne estävät mikrotubulusten muodostusta, mikä johtaa neuronien solurangan muodostumisen ja aksonaalisen kuljetuksen häiriöihin (6).

Talidomidi johdannaisineen vaurioittaa mikrotubuluksia, mikä johtaa hermosolujen aksonien vaurioitumiseen (6). Talidomidin on todettu myös aiheuttaman sytotoksista inflammaatiota (8). Muita ehdotettuja mekanismeja talidomidin neurotoksisuuden taustalla ovat antiangiogeneettiset vaikutukset, suorat toksiset vaikutukset takajuuren ganglioiden soluihin sekä neurotrofiinin aktiviteetin häiriytyminen NF- $\kappa$ B:n kautta (3). Bortezomibin neurotoksisuuden mekanismi on pohjimmiltaan tuntematon, mutta ehdotettuina mekanismeina ovat neuronien

mitokondrioihin kohdistuvat toksiset vaikutukset, sytotoksinen inflammaatio, oksidatiivinen stressi ja hermosolujen apoptoosi (3,8,9).

*Taulukko 1. Neuropatian patofysiologiset mekanismit lääkaineittain.*

Lääkeaine	Patofysiologiset mekanismit	
Platinayhdisteet	mitokondriovauriot, oksidatiivinen stressi, Na-kanavien vauriot	(8,9)
sisplatiini	DNA-tason muutokset, sytotoksinen inflammaatio, K- ja Ca-kanavien vauriot, aksonivaurio, apoptoosi	(3,8)
oksaliplatiini	akuutti neurotoksisuus: Na- ja Ca-kanavien vauriot krooninen neuropatia: sooman vaurio, aksonaalisen kuljetuksen häiriö, mahdollisesti myös muita tekijöitä	(3,8,10)
Taksaanit	tubuliinien stabiiliuden lisääntyminen, mikrotubulusten polymerisaation esto, aksonaalisen kuljetuksen estyminen, sooman vaurio	(3,6,8,10)
paklitakseli	mitokondriovauriot, ionikanavien vauriot, oksidatiivinen stressi	(3,6,8,10)
Vinka-alkaloidit	mikrotubulusten polymerisaation esto, aksonaalisen kuljetuksen esto, solurangan muodostumisen häiriöt	(3,6,8,9)
Antitubuliinit	mikrotubulusten polymerisaation esto, aksonaalisen kuljetuksen esto, solurangan muodostumisen häiriöt	(6)
Talidomidi	mikrotubulusten ja aksonien vaurio, sytotoksinen inflammaatio, mahdollisesti myös muita tekijöitä	(3,6,8)
Bortezomibi	tuntematon, mahdollisesti mitokondriovauriot, sytotoksinen inflammaatio, oksidatiivinen stressi, apoptoosi	(3,8,9)



Kuva 1. Neuropatian patofysiologiset mekanismit: 1 = mitokondriovauriot, 2 = oksidatiivinen stressi, sytotoksinen inflammaatio, sooman vaurio 3 = ionikanavien vauriot, 4 = DNA-tason muutokset, apoptoosi, 5 = aksonivaurio, 6 = aksonaalisen kuljetuksen häiriöt, tubuliinien stabiiliuden lisääntyminen, mikrotubulusten polymerisaation esto, 7 = solurangan muodostumisen häiriöt

## 1.2 Oireet

Sytostaattien indusoima neuropatia on tyypillisesti distaalinen, krooninen symmetrinen neuropatia. Yleisimmin oireet ilmenevät sukka-hansikas-tyyppisesti. Tavallisimpia oireita ovat tuntohäiriöt, kuten parestesia tai tunnon aleneminen sormissa ja jaloissa. Värinä- ja asento-tunnon ja nilkkarefleksien heikkenemistä ilmenee usein. Myös kiputuntemukset liittyvät neuropatiaan, tyypillisesti ne ilmenevät polttavana kipuna mutta myös hyperestesiaa ja kylmäherkkyyttä voi esiintyä. Motoriset oireet ovat harvinaisempia. Yleensä oireet väistyvät tai vähenevät kemoterapian annoslaskun tai lopettamisen myötä. (3,11,12) Oireet vaihtelevat jonkin verran lääkeaineittain, ja alla on kuvattu tarkemmin tyypillisiä oireita lääkeaineryhmittäin.

Platinayhdisteiden aiheuttamalle neuropatialle erityistä on, että oireet pahenevat, vaikka lääkitys onkin lopetettu (3,6). Sisplatiinin aiheuttaman neuropatian oireet ovat pääasiassa sensorisia. Näitä ovat kipu- ja kosketustunnon häiriöt sekä värinä- ja asento-tunnon heikkous sekä heikentyneet jännerefleksit. Vakavissa tapauksissa ilmenee myös sensorista ataksiaa. Karboplatiini aiheuttaa samanlaisia oireita kuin sisplatiini, mutta oireet ovat tyypillisesti lievempiä. (9,13) Oksaliplatiinilla on erotettavissa kroonisen neuropatian lisäksi akuutti neurotoksinen vaikutus. Akuutin neuropatian oireet ilmenevät nopeasti lääkeaineen infuusion jälkeen. Ylei-

simpiä oireita ovat kylmän indusoima parestesia ja faryngolaryngeaalinen dysestesia. Muina oireina voi esiintyä yleistä hengenahdistusta, nielemisvaikeutta, lihaskramppeja, leuan jäykkyyttä, näkyviä faskikulaatioita sekä laajempaa kylmän indusoimaa parestesiaa. Oksaliplatiinin aiheuttaman kroonisen neuropatian oireita ovat tuntohäiriöt ja kipu tyypillisesti alaraajoissa. Krooniset oireet väistyvät osin lääkityksen loputtua. (3,6,9,10,12)

Taksaanien neurologisena hättävänä vaikutuksena esiintyy distaalista sensorimotorista neuropatiaa. Yleisimpiä oireita ovat kipu- ja kosketustunnon sekä värinä- ja asentotunnon heikentyminen, lämpötunnon häiriöt sekä jännerefleksien vaimeneminen. Motoriset oireet ovat harvinaisempia ja liittyvät vaikeampaan neuropatiaan. Yleensä motoriset oireet ilmenevät lievänä distaalisten lihasten heikkoutena. Taksaanien aiheuttaman neuropatian oireet väistyvät tyypillisesti lääkityksen loputtua. (3,6,9,13) Paklitakselilla on edellä mainittujen oireiden lisäksi myös akuutti lihas- ja nivelkipu sekä autonomiset oireet mahdollisia (3,9).

Vinka-alkaloidien indusoimalle neuropatialle tyypillistä ovat sensoriset oireet sekä vakavammissa tapauksissa alaraajoihin painottuvat motoriset oireet. Sensorisina oireina esiintyy parestesioita, jännerefleksien heikkenemistä sekä kylmä- ja lämpötunnon vaurioita. Vaikeammissa neuropatioissa oirekuvaan liittyy lihasheikkoutta ja paralyysiä. Myös autonomisen hermoston oireita, kuten sydän- ja verenkiertojärjestelmään, virtsateihin liittyvät oireita sekä ummetusta, on raportoitu. Vakavin mutta harvinainen muoto neurotoksisuudesta on fulminantti neuropatia, jonka oireet muistuttavat Guillain-Barrén oireyhtymää. Vinka-alkaloidien aiheuttaman neuropatian oireet väistyvät usein lääkityksen loputtua. (3,6,9)

Talidomidi ja sen johdannaiset aiheuttavat distaalista sensorista neuropatiaa, jonka oireina esiintyy distaalista parestesiaa ja dysestesiaa. Motorinen neuropatia on harvinaisempaa ja lievää. Oireet poistuvat yleensä täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen. (3,6,9) Bortezomibi aiheuttaa lähes yksinomaan sensorista neuropatiaa. Motoriset ja autonomiset oireet ovat hyvin harvinaisia. Oireet helpottavat yleensä annoslaskun tai lääkityksen lopettamisen myötä. (3,6)

Sytostaatteja käytetään usein yhdistelmähoitona, jolloin kokonaisuirekuva voi poiketa yksittäisen lääkeaineen aiheuttamista oireista. Paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmälle tyypillistä on sensorinen, distaalinen neuropatia, joka ilmenee sukka-hansikas-jakaumaa noudattaen. Oireina ovat erilaiset paraestesiät ja dysestesiät, kuten tunnottomuus ja pistelevä tunne. Yleisin motorinen oire on lievä lihasheikkous. (14) Paklitakseli – sisplatiini -yhdistelmän oireet



ilmenevät myös sukka-hansikas-jakauman mukaisesti, aluksi alaraajoissa ja myöhemmin yläraajoissa. Tuntohäiriöiden lisäksi oireina on värinätunnon ja akillesrefleksin heikkeneminen. Vaikeammissa tapauksissa ilmenee distaalista parestesiaa ja lihasheikkoutta sekä terävätunnon heikkenemistä. (13)

*Taulukko 2. Kemoterapian indusoiman neuropatian oireet lääkeaineittain.*

Lääkeaine	Oireet	
Platinayhdisteet	oireet pahenevat vaikka lääkitys lopetettu	(3,6)
sisplatiini	sensorisia: tuntohäiriöt, värinätunnon heikkous, jännerefleksien heikkous vakavissa tapauksissa ataksia	(9,13)
karboplatiini	kuten sisplatiini mutta lievempiä	(9,13)
oksaliplatiini	akuutti neurotoksisuus: kylmän indusoima parestesia, faryngolaryngeaalinen dysestesia, myös muita oireita krooninen neuropatia: tuntohäiriöt ja kipu alaraajoissa	(3,6,9,10,12)
Taksaanit	distaalinen sensorimotorinen neuropatia: kipuaistin ja jännerefleksien heikkous, heikentynyt värinä- ja asentotunto distaalinen lihasheikkous	(3,6,9,13)
paklitakseli	em. lisäksi akuutti lihas- ja nivelkipu ja autonomiset oireet	(3,9)
Vinka-alkaloidit	sensoriset oireet: parestesia, jännerefleksien heikkeneminen, lämpö- ja kylmätunnon vauriot vaikeammissa tapauksissa lihasheikkous, paralyysi, autonomiset oireet harvinaisena Guillain-Barrén oireyhtymää muistuttava fulminantti neuropatia	(3,6,9)
Talidomidi	distaalinen sensorinen neuropatia: parestesia, dysestesia motorinen neuropatia harvinaista ja lievää	(3,6,9)
Bortezomibi	sensorinen neuropatia	(3,6)
Sytostaattien yhdistelmät		
paklitakseli – karboplatiini	sensorinen, distaalinen neuropatia: parestesia, dysestesia, lievä lihasheikkous	(14)
paklitakseli – sisplatiini	sensorinen, distaalinen neuropatia: värinätunnon ja akillesrefleksin heikkous vaikeissa tapauksissa distaalinen parestesia, lihasheikkous, terävätunnon heikkous	(13)

### 1.3 Epidemiologia

Eri tutkimuksissa havaittu CIPN:n ilmaantuvuus ja vallitsevuus vaihtelee huomattavasti. Merkittävimmit näihin vaikuttavat syyt ovat lääkeaine sekä neuropatian toteamiseen käytetty arviointimenetelmä. Neuropatian keskimääräinen vallitsevuus kuukauden sisällä kemoterapian loppumisesta on 68 % kolmen kuukauden kuluttua 60 % ja puolen vuoden kuluttua 30 %. Tyypillistä on, että neuropatian vallitsevuus on suurinta juuri hoidon loputtua ja laskee ajan kanssa. Osalle jää kuitenkin kroonista neuropatiaa. (1,4)

Platinayhdisteistä karboplatiinilla neuropatia on verrattain harvinaista, ja ilmaantuvuus hoidon aikana on 10 – 20 % (9). Sisplatiinilla neuropatia on yleisempää, mutta ilmaantuvuus eri tutkimuksissa vaihtelee huomattavasti ollen 12 – 86 %. Suurta vaihtelevuutta selittää aina-kin osin se, että sisplatiinin aiheuttama neuropatia on annosriippuvaista sekä kerta-annoksen että kumulatiivisen annoksen suhteen. (4,9) Oksaliplatiinilla on tutkittu erikseen sekä akuutin että kroonisen neuropatian ilmaantuvuutta. Akuuttia neurotoksisuutta hoidon aikana esiintyy 65 – 98 %:lla oksaliplatiinia saaneista (9,10,15). Myös krooninen neuropatia on yleistä joskin hieman akuuttia harvinaisempaa, ja sen ilmaantuvuus hoidon aikana on 41 – 94 % (4,5,9,15). Krooninen neuropatia väistyy yleensä ajan kanssa, mutta kahden vuoden seurannassa todettu neuropatian vallitsevuus vaihtelee huomattavasti tutkimuksittain 10 % ja 67 % välillä (7,16).

Taksaaneista paklitakselihoitoon aikana neuropatia on hyvin yleistä, ja sitä todetaan lähteestä riippuen 70 – 95 %:lla hoitoa saaneista (4,5,9). Dosetakselilla neuropatian kehittyminen sen sijaan on merkittävästi harvinaisempaa, ja sitä todetaan hoidon aikana korkeintaan 50 %:lla hoidetuista (9). Vaikka sekä paklitakselin että dosetakselin aiheuttama neuropatia väistyy hoidon loputtua, vielä vuoden kuluttua hoidon päättymisestä on 64 %:lla hoitoa saaneista todettu neuropatiaa (7).

Vinkristiinin aiheuttama neuropatia on verrattain harvinaista, ilmaantuvuus hoidon aikana on 20 – 40 % (4,5,9). Bortezomibilla neuropatian ilmaantuvuus hoidon aikana on 30 – 64 % (4,5,9). Talidomidin aiheuttaman neuropatian ilmaantuvuus vaihtelee huomattavasti tutkimuksesta riippuen, ja hoidon aikana 32 – 96 %:lla lääkettä saaneista todetaan sen aiheuttamaa neuropatiaa (4,9).

Eri sytostaattien yhdistelmistä on tutkittu eniten taksaanien ja platinayhdisteen yhdistelmän aiheuttaman neuropatian yleisyyttä. Paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmällä neuropatian

ilmaantuvuudeksi on raportoitu 54 %. Merkittävällä osalla neuropatia väistyi seurannassa lääkkeen lopettamisen jälkeen, ja neuropatian vallitsevuus puolen vuoden jälkeen oli 15 %. Kuitenkin tämän jälkeen oireiden väheneminen on hitaampaa, ja vuoden jälkeen neuropatian vallitsevuus oli 14 % ja kahden vuoden jälkeen 11 %.(14) Todettu ilmaantuvuus oli pienempi kuin paklitakselilla yksinään mutta huomattavasti suurempi kuin karboplatiinilla yksinään.

Paklitakseli – sisplatiini -yhdistelmällä neuropatian ilmaantuvuus on paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmää suurempi, ja hoidon aikana 69 – 76 %:lla potilaista todetaan neuropatiaa(4,13). Vinkristiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä neuropatia on verrattain harvinaista, ja ilmaantuvuus hoidon aikana on 20,1 % (13). Bortezomibin ja talidomidin yhdistelmällä lähes kaikki hoitoa saaneilla todetaan neuropatiaa, ja ilmaantuvuus on 96,2 % (4).

Kemoterapian indusoiman neuropatian ilmaantuvuutta ja vallitsevuutta on tutkittu lähinnä kliinisissä tutkimuksissa, joten näissä todetut luvut eivät välttämättä kuvasta tilannetta todellisessa hoitotilanteessa. Kuitenkin yhdysvaltalaisessa rekisteritutkimuksessa on todettu kohonnut riski neuropatian kehittymiselle käytettäessä platinayhdistettä tai taksaania syövän hoidossa. Tutkimuksen perusteella suhteellinen riski neuropatian kehittymiselle oli 2 – 3 -kertainen verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet sytostaatteja. Tutkimuksessa suljettiin pois edeltävän neuropatian, diabeteksen tai iän vaikutus ilmaantuvuuteen sekoittavana tekijänä, ja lisäksi havaittiin annos – riippuvuus -suhde neuropatian kehittymiselle. Tutkimus perustui kuitenkin ainoastaan sairauskertomuksiin tehtyyn merkintään neuropatiasta ICD-9-diagnoosikoodi mukaan lukien, joten se voi aliarvioida suhteellista riskiä neuropatian kehittymiselle erityisesti lievempien muotojen osalta. (11)

Taulukko 3. Neuropatian esiintyvyys lääkeaineittain.

Lääkeaine	Neuropatian esiintyvyys	
Platinayhdisteet		
karboplatiini	10 – 20 %	(9)
sisplatiini	12,1 – 85,7 %	(4,9)
oksaliplatiini	40,6 – 93,7 %	(4,5,9,15)
Taksaanit		
paklitakseli	70 – 95 %	(4,5,9)
dosetakseli	– 50 %	(9)
Vinkristiini	19,6 – 40 %	(4,5,9)
Bortezomibi	30 – 64 %	(4,5,9)
Talidomidi	32,1 – 96 %	(4,9)
Sytostaattien yhdistelmät		
paklitakseli – karboplatiini	54 %	(14)
paklitakseli – sisplatiini	69,2 – 76 %	(4,13)
vinkristiini – sisplatiini	20,1 %	(13)
bortezomibi – talidomidi	96,2 %	(4)

Neuropatian syntyyn vaikuttavia epidemiologisia taustatekijöitä on pyritty selvittämään. Käytetyn lääkeaineen lisäksi myös annostusreitti ja -aikataulu vaikuttavat neuropatian ilmaantumisen todennäköisyyteen. Kumulatiivinen annoskoko on liitetty suurentuneeseen riskiin neuropatian kehittymiselle lähes kaikkien lääkeaineiden osalta, joskaan ei yksiselitteisesti kaikissa tutkimuksissa. (3,5,6,10,11,15) Oksaliplatiinilla akuutti neurotoksisuus ennustaa pahempaa kroonista neuropatiaa, ja mitä vaikeampia akuutit oireet ovat, sitä todennäköisemmin kehittyy krooninen ja vaikeampi neuropatia (6,10)

Useissa tutkimuksissa on olemassa oleva neuropatia tai neuropatialle altistava sairaus tai tila, kuten diabetes tai tupakointi, liitetty kohonneeseen riskiin sairastua CIPN:aan (1,4). Kuitenkaan tämä löydös ei ole yhteneväinen kaikissa tutkimuksissa, ja esimerkiksi diabeteksen tai aiemmin todetun neuropatian ei ole osoitettu assosioituvan suurentuneeseen neuropatian riskiin taksaaneilla ja bortezomibilla (5). Muita riskitekijöitä neuropatian kehittymiselle ovat heikentynyt kreatiinipuhdistuma sekä bortezomibi-lääkityksen yhteydessä miessukupuoli (4,5). Neuropatian kehittymiseltä sen sijaan näyttää suojaavan deksametasoni (bortezomibin yhteydessä), ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (oksaliplatiinin yhteydessä) ja kipua lievitävä adjuvanttilääkitys (vinkristiinin yhteydessä) (5).

Genomitasolla on löydetty useita kandidaattigeenejä, joissa ilmenevä polymorfismi lisää riskiä kemoterapian indusoiman neuropatian kehittymiselle. Nämä geenit vaikuttavat hermosolujen toimintaan ja lääkeainemetaboliaan. Hermosolujen toimintaan vaikuttavat geenit liittyvät jänniteriippuvaisiin natriumkanaviin, Schwannin solujen toimintaan vaikuttaviin proteiineihin, solukalvon kollageenireseptoreihin, neuronien kehittymiseen ja apoptoosiin sekä pyruvaattimetaboliaan. Osa kandidaattigeeneistä liittyy lääkeaineiden imeytymiseen, jakautumiseen, metaboliaan ja eliminaatioon, sekä DNA:n korjausmekanismien säätelyyn. (1,3,4,8)

## **1.4 Tunnistaminen ja arviointi**

Kemoterapian indusoiman neuropatian tunnistamiseen, arviointiin, vaikeusasteen toteamiseen ja raportointiin ei ole olemassa yhtä yleisesti hyväksyttyä menetelmää. Eri menetelmien luotettavuus ja toistettavuus vaihtelevat menetelmästä riippuen. (2,6) Karkeasti eri menetelmät voidaan jakaa neljään ryhmään. Neuropatian toteaminen voidaan perustaa hermovaurion osoittamiseen esimerkiksi neurofysiologisten tai kuvantamistutkimusten pohjalta. Toinen tapa lähestyä asiaa on pohjata neuropatian toteaminen lääkärin tai muun tutkijan toteamiin kliinisiin, neuropatialle tyypillisiin löydöksiin, kuten heikentyneeseen tuntoon tai reflekseihin, tai muihin oireisiin. Kolmas tapa neuropatian toteamiseen ovat erilaiset potilaalle jaettavat kyselylomakkeet, joilla pyritään löytämään potilaan kokemat oireet. Myös erilaisia edellä mainittuja perusmenetelmiä yhdisteleviä menetelmiä neuropatian toteamiseen on kehitetty. Kullakin näistä menetelmistä on omat heikkoutensa ja vahvuutensa. Hermovaurion osoittamiseen perustuvat menetelmät ovat objektiivisia, mutta aikaa vieviä, kalliita, usein epäherkkiä ja invasiivisia (17). Arvioijan toteamiin löydöksiin perustuvat menetelmät aliarvioivat usein koettua kipua ja vaikutusta potilaan elämänlaatuun (1,17,18). Osalla menetelmistä saavutetaan kuitenkin hyvä toistettavuus (19). Potilaan ilmaisemiin oireisiin perustuvat menetelmät ovat erityisen herkkiä sensoristen vaurioiden toteamiselle, mutta oireiden koettu voimakkuus on voimakkaasti subjektiivista ja koettu oire ei ilmaise sen patologiaa eli ilmaistu oire voi johtua muustakin syystä kuin neuropatiasta (1,20). Alla on esitelty esimerkkejä erilaisista CIPN:n arviointiin käytetyistä menetelmistä.

### **1.4.1 Hermovaurion osoittaminen**

Elektroneurografia (nerve conduction study, NCS) on kultainen standardi hermovaurion osoittamiseen, ja menetelmä on luotettava ja objektiivinen. Neurografiassa mitataan erikseen sekä motoristen että sensoristen hermosäikeiden johtonopeutta sekä aktiopotentialin ampli-

tudia. Menetelmä mittaa kuitenkin ainoastaan pääosin suurten myelinisoituneiden säikeiden vauriota. Kemoterapian indusoimassa neuropatiassa vaurioituvat kuitenkin ensimmäisenä pienet myelinisoituneet ja myelinisoitumattomat säikeet, joten elektroneurografia ei paljasta herkästi neuropatian aiheuttamaa vauriota. (1,2,7)

Kvantitatiivinen sensorinen testaus (quantitative sensory testing, QST) ja sähkövirran havaitsemiskynnys (current perception threshold, CPT) ovat menetelmiä, jotka pyrkivät havaitsemaan myös pienten säikeiden vaurion. QST:ssa testataan tutkittavan henkilön lämpö-, kylmä- ja kosketustunnon havaitsemiskynnystä. CPT:ssä taas tutkittavan iholle johdetaan pieni sähköstimulus, ja etsitään pienin virta, jonka potilas havaitsee. Molempien menetelmien heikkoutena on, että ne perustuvat potilaan ilmoittamaan havaintoon eivätkä objektiivisesti mitattavaan suureeseen. (1,7)

Mahdollisuutta todeta sytostaattien aiheuttama hermovaurio ultraäänellä on tutkittu. Tutkittu menetelmä perustui ylä- ja alaraajojen hermojen (n. ulnaris, n. medianus, n. peronealis, n. tibialis ja n. suralis) poikkipinnan arviointiin useammasta kohdasta. Pääasiallisena havaintona oli yläraajojen hermojen poikkipinta-alan kasvu, mikä korreloi näiden hermojen pienentyneeseen sensoriseen aktiopotentiaaliin elektroneuromyografiassa (ENMG). Sen sijaan alaraajojen hermojen poikkipinta-alassa ei todettu muutoksia. Tutkimuksen yleistettävyyttä rajoittaa se, ettei mahdollisia muita syitä hermovaurion taustalla voitu sulkea pois. (21)

Ihobiopsia mahdollistaa myös pienten säikeiden toteamisen. Menetelmässä otetaan kaksi biopsiaa reidestä ja jalkaterästä ja kummastakin määritetään immunohistokemiallisesti intraepitaalisten hermosäikeiden tiheys. Proksimaalisen ja distaalisen biopsian säikeiden tiheyden suhteen perusteella voidaan määrittää hermovaurio. Oireisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa ihobiopsia tunnisti poikkeavuuksia ääreishermostossa ENMG-tutkimusta ja QST-tutkimusta herkemmin. Tutkimusmenetelmän ongelmana kuitenkin on, että se on invasiivinen ja vaatii näytteen immunohistokemiallisen värjäyksen. (1,7)

#### **1.4.2 Kliininen arvio**

The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) on pitkään käytössä ollut menetelmä, jota ei ole erityisesti kehitetty kemoterapian aiheuttaman neuropatian arviointiin mutta joka historiallisista syistä on usein vertailukohtana muille menetelmille. Menetelmä perustuu lääkärin tai muun tutkijan arvioon oireiden ja löydösten vaikeusasteesta. NCI-CTC:n

sensorisen komponentin on todettu korreloivan potilaan kokeman elämänlaadun kanssa. Toisaalta NCI-CTC tyypillisesti yliarvioi motorisia oireita, arvioijien välillä on merkittävää eroavuutta arvioissa ja menetelmä on epätarkka neuropatian vaikeusasteen arvioinnissa.

(1,6,8,9,18)

Modified Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group Sensory Sum score (mISS) perustuu lääkärin tai muun tutkijan suorittamaan kliiniseen tutkimukseen ja siinä todettaviin löydöksiin. Arvioitavat seikat ovat terävä kosketus, kevyt kosketus, värinätunto ja asentotunto sekä ylä- että alaraajoissa. Menetelmänä mISS on tarkka ja validioitu, ja sillä on hyvä toistettavuus sekä arvioijien välillä että samalla arvioijalla toistettuna. Tutkimuksen haittapuolella on sen pitkä kesto. Lisäksi mISS ei korreloi potilaan kokemien oireiden kanssa ja menetelmä ei kykene erottamaan elämänlaadun heikkenemisen eri vaikeusasteita tarkasti. (1,18,19)

#### **1.4.3 Potilaan ilmaisemat oireet**

The Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group/Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) on 38-kohtainen kysymyssarja potilaalle, joka koostuu elämänlaatua ja neurotoksisuutta arvioivista komponenteista. Kysymyssarjan ongelmana on, että siinä on mukana kohtia, joilla ei ole merkitystä perifeerisen neuropatian arvioinnin kannalta, kuten fatigue ja kuulonmenetys. Menetelmän luotettavuus ja toistettavuus on hyvä, ja se myös reagoi muutoksille verrattain hyvin. FACT/GOG-Ntx:llä saatavalla arviolla on verrattain hyvä korrelaatio kvantitatiivisten, hermovauriota mittaavien menetelmien kanssa sekä elämänlaatua ja toimintakykyä arvioivien mittareiden kanssa. (8,9,17,20)

The Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) on kahdesta osatekijästä koostuva kyselykaava, jota kehitettäessä tavoitteena oli kliiniseen käyttöön soveltuva yksinkertainen, helppokäyttöinen ja tehokas arviointikeino CIPN:n arviointiin. Kyselyssä arvioidaan erikseen sensoriset ja motoriset oireet ja niiden aiheuttama haitta arkielämän kannalta 5-portaisella asteikolla. Lisäksi mikäli oireet edustavat kahta voimakkainta vaikeusastetta, eritellään se, milloin päivittäisissä toiminnoissa neuropatian oireet häiritsevät. Kysely ilmaisee neuropatian herkästi ja myös reagoi herkästi oireissa tapahtuviin muutoksiin. Menetelmä korreloi hyvin FACT/GOG-Ntx:n kanssa, mikäli jälkimmäisestä on poistettu kemoterapian indusoimalle neuropatialle epätyypilliset oireet. Myös PNQ:n ja NCI-CTC:n sensoriset osiot korreloivat hyvin keskenään. Sen sijaan korrelaatio on heikompaa NCI-CTC:n motorisen osion ja FACT/GOG-Ntx:n kokonaisarvion kanssa. (9,17)

Muita potilaan ilmaisemiin oireisiin perustuvia mittareita ovat Visual Analogue Scale (VAS, VAS-asteikko) sekä erilaiset elämänlaatumittarit. VAS-asteikossa mitataan ainoastaan potilaan kokemaa kipua, minkä hän ilmaisee asteikolla 1 – 10, ja sitä käytetään yleisesti kivun voimakkuuden arviointiin erilaisissa hoitotilanteissa. Elämänlaadun arviointiin on olemassa lukuisia erilaisia kyselykaavakkeita, joista neuropatian arvioinnissa yleisin on erityisesti CIPN:n arviointiin sovellettu European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Chemotherapy induced peripheral neuropathy 20 (EORTC QOL-CIPN20). (1,9)

#### **1.4.4 Eri menetelmien yhdistelmät**

Total Neuropathy Score, clinical version (TNSc) yhdistää lääkärin tai muun arvioijan toteamat löydökset ja potilaan kokemat oireet. Menetelmä koostuu seitsemästä osatekijästä: sensoriset oireet, motoriset oireet, autonomiset oireet, kosketustunto, värinätunto, raajojen voima sekä jännerefleksit. Näistä oireet perustuvat potilaan ilmoittamiin, ja muut tekijät kliiniseen tutkimukseen. Oireiden vaikeusaste luokitellaan sen mukaan, kuinka distaalisesti tai proksimaalisesti niitä ilmenee. Menetelmä on todettu luotettavaksi ja toistettavaksi eri arvioijien välillä sekä samalla arvioijalla toistettuna. Lisäksi menetelmä on herkkä toteamaan kemoterapian aiheuttaman neuropatian. Vaikka TNSc ottaakin huomioon potilaan kokemat oireet, näiden vaikeus luokitellaan ainoastaan oireiden laajuuden, ei niiden voimakkuuden perusteella. Tämän takia menetelmä ei korreloi koettujen oireiden voimakkuuden tai niiden elämänlaatua heikentävän vaikutuksen kanssa. (1,9,15,18-20,22)

TNSc:n huonoa korrelaatiota koettujen oireiden kanssa on yritetty parantaa yhdistämällä siihen koettuja oireita tai elämänlaatua mittaava kysely. Tällä on pyritty lisäämään herkkyyttä erityisesti lievempien neuropatian muotojen havaitsemiseksi. TNSc on yhdistetty mm. elämänlaatua mittaavaan EORTC QLQ-CIP20 -kyselyyn sekä koettuja oireita ja elämänlaatua kartoittavaan FACT/GOG-Ntx-kysymyssarjaan. (9,20) Toinen TNSc:n tunnustettu heikkous on, että sen osatekijät ovat luokka-asteikollisia eivätkä keskenään yhteismitallisia. Toisin sanoen neuropatian vaikeusasteen paheneminen yhden yksikön verran tietyssä osatekijässä ei vastaa yhden yksikön pahenemista toisessa osatekijässä. Tämä ongelma on pyritty ratkaisemaan muuttamalla kukin osatekijä Rasch-teorian mukaisesti keskenään vertailukelpoiseksi suhdeasteikoksi (Rasch-transformed Total Neuropathy Score, clinical version, RT-TNSc). Jotta Rasch-teorian oletukset täyttyivät, jouduttiin alkuperäisestä TNSc:stä jättämään pois autonomisen hermoston oireita ja jännerefleksejä mittaavat osakomponentit. Tämän jälkeen oli



mahdollista tehdä riittävän luotettava muunnos, jonka pohjalta voidaan osakomponenttien summalla mitata absoluuttisesti neuropatian vaikeusasteen muutosta. (22)

*Taulukko 4. Neuropatian arviointiin käytettäviä menetelmiä.*

Menetelmä	Kuvaus	
Elektro-neurografia	motoristen ja sensoristen hermosäikeiden johtonopeus ja aktiopotentiaalin amplitudi	(1,2,7)
Kvantitatiivinen sensorinen testaus (QST)	subjektiivinen lämpö-, kylmä- ja kosketustunnon havaitsemiskynnys	(1,7)
Sähkövirran havaitsemiskynnys (CPT)	subjektiivinen havaitsemiskynnys pienelle sähkövirralle	(1,7)
Ultraäänitutkimus	perifeeristen hermojen poikkipinta-alan arviointi	(21)
Ihobiopsia	intraepitaalisten hermosäikeiden tiheyden määrittäminen immunohistokemiallisesti	(1,7)
The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)	lääkärin tai muun tutkijan arvio oireiden ja löydösten vaikeusasteesta, ei kehitetty alun perin neuropatian arviointiin	(1,6,8,9,18)
Modified Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group Sensory Sum Score (mISS)	lääkärin tai muun suorittama kliininen tutkimus: terävä kosketus, kevyt kosketus, värinätunto, asentotunto	(1,18,19)
The Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group/Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)	potilaan täyttämä 38-kohtainen kyselykaavake, jossa mitataan elämänlaatua ja neurotoksisuutta	(8,9,17,20)
The Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)	potilaan täyttämä kyselykaavake, joka koostuu sensorisia ja motorisia oireita mittaavasta komponentista	(9,17)
Visual Analogue Scale (VAS)	potilaan arvio kivusta asteikolla 1 – 10	(1,9)
European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Chemotherapy induced peripheral neuropathy 20 (EORTC QOL-CIPN20)	potilaan täyttämä kyselykaavake, jolla arvioidaan elämänlaatua	(1,9)
Total Neuropathy Score, clinical version (TNSc)	potilaan arvioimat sensoriset, motoriset ja autonomiset oireet, arvioijan toteamat muutokset kosketus- ja värinätunnossa, raajojen voimissa ja jännerefleksissä	(1,9,18-20,22)

Menetelmä	Kuvaus	
TNSc + EORTC QLQ-CIP20	elämänlaadun arvioinnin lisääminen TNSc:een	(9,20)
TNSc + FACT/GOG-NTx	koettujen oireiden ja elämänlaadun arvioinnin lisääminen TNSc:een	(9,20)
Rasch-transformed Total Neuropathy Score, clinical version (RT-TNSc)	TNSc:n komponenttien muuttaminen Rasch-muunnoksen avulla yhteismittaisiksi, jotta komponenttien summa vertailukelpoinen	(22)

## 2 TAVOITTEET

Kemoterapian indusoima neuropatia on varsin yleinen solunsalpaajahoidon sivuvaikutus, ja osalla lääkitystä saaneista oireet etenevät niin voimakkaiksi, että ne häiritsevät arkipäiväsissä toimissa suoriutumista. Kuitenkin on varsin vähän tutkimuksia siitä, miten voitaisiin kemoterapiaa saavista potilaista löytää ne, joille mahdollisesti hoidon aikana kehittyy neuropatia-oireita. Muutamat asiaa selvittäneet tutkimukset ovat selvittäneet lähinnä demografisia taustatekijöitä ja neuropatian yleisyyttä. Erityisen vähän on tutkimuksia, joissa on pyritty löytämään ne potilaat, joille mahdollisesti kehittyy niin voimakkaita oireita, että ne haittaavat arkipäiväisistä toiminnoista selviytymistä ja heikentävät elämänlaatua. Näiden potilaiden löytäminen on kuitenkin kliinisessä työssä tärkeää, sillä heidän kohdallaan on aiheellista arvioida mahdollisuuksia lääkeainevaihtoon, jotta oireiden kehittyminen merkittävästi elämänlaatua alentavaksi voitaisiin estää.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, onko kliinisessä käytössä helposti toteutettavan oirekyselyn avulla mahdollista löytää paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmähoitoa saavista potilaista ne, joille kehittyy voimakkaita, arkipäiväisiä toimintoja haittaavia neuropatia-oireita. Neuropatia-oireiden kehittymistä ja niiden voimakkuutta selvitettiin Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) -kyselylomakkeen avulla. Kyselykaavake käännettiin suomeksi tutkimusta varten. Kaavake koostuu kahdesta kysymyksestä, joissa kysytään erikseen sensorisia ja motorisia oireita viisiportaisella asteikolla. Lisäksi, mikäli sensoriset tai motoriset oireet ovat niin vaikeita, että ne häiritsevät päivittäistä elämää, pyydetään kyselyssä potilasta erittelemään, missä toiminnoissa hänellä on vaikeuksia. Lomakkeen käänös suomeksi on liitteenä 1.

PNQ valittiin tutkimukseen neuropatia-oireiden selvittämismenetelmäksi, koska se on kliinissä käytössä yksinkertainen, helppo ja nopea toteuttaa. Sen käyttö ei myöskään vaadi juurikaan lisäresursseja. Menetelmä on osoitettu herkäksi tunnistamaan neuropatia-oireet ja se korreloi hyvin muiden yleisesti käytössä olevien menetelmien kanssa. Näin se on riittävän validoitu ja luotettava ilmaisemaan neuropatiaa. Menetelmän etuna käytännön päätöksenteon kannalta voidaan pitää myös sitä, että se keskittyy potilaan kokemiin oireisiin ja niiden vaikutukseen hänen elämänlaatuunsa.

Tutkimuksen sivutuotteena saadaan vertailutietoa neuropatiaoireiden yleisyydestä ja niiden kehittymisestä suhteessa muihin CIPN:stä tehtyihin tutkimuksiin. Tämä syventävien opintojen opinnäytetyö on väliraportti varsinaisesta tutkimuksesta, ja tämän perusteella arvioidaan varsinaisen tutkimuksen jatkoa sekä tarvittaessa tarkennetaan sen tavoitteita. Tutkimus on saanut Tampereen yliopistollisen sairaalan eettisen toimikunnan hyväksynnän (tunnistuskoodi R 11130).

### **3 LÄHTÖAINEISTO JA MENETELMÄT**

Tutkimus toteutettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan naistentautien poliklinikalla. Tutkimukseen rekrytoitiin gynekologista syöpää sairastavia potilaita, jotka aloittivat kemoterapiajakson tutkimusaikana. Tutkimusasetelmana on siis prospektiivinen kohorttitutkimus. Potilaiden rekrytointi tapahtui kahdessa osassa, 1.10.2011 – 28.2.2013 ja 1.6.2014 alkaen. Rekrytointi tapahtui kahdessa osassa, sillä ensimmäisellä kerralla ei tutkimukseen saatu riittävästi potilaita, jotta luotettavia tilastollisia tarkasteluja olisi voitu tehdä. Aineiston keruu jatkuu edelleen, mutta tätä väliraporttia varten mukaan otettiin ne potilaat, jotka olivat saaneet vähintään kolme sytostaattihoitoa ja täyttäneet vähintään kaksi kyselylomaketta syyskuun 2015 loppuun mennessä.

Potilaiden rekrytointi tapahtui lääkärin vastaanotolla, jolloin potilaat täyttivät suostumuslomakkeen sekä lähtötilannetta selvittävän ensimmäisen oirekyselyn ennen kemoterapian aloittamista. Tämän lisäksi potilaat täyttivät saman kyselylomakkeen vielä kahdesti, kolmen kemoterapiahoidon jälkeen (ennen neljättä kertaa) sekä kuuden hoitokerran jälkeen (tätä seuranneessa lääkärintarkastuksessa). Tämä jaksotus oirekyselyn täytölle valittiin, sillä gynekologisten syöpien hoidossa tavanomaisin paklitakseli – karboplatiini -hoitojakso käsittää kuusi

kertaa, minkä jälkeen arvioidaan tilanne ja mahdollinen kemoterapian jatko. Muut potilaita koskevat tiedot, kuten potilaan ikä, käytetyt solunsalpaajalääkkeet sekä syövän diagnoosi selvitettiin sairauskertomuksista.

Tutkimuksessa ei ollut poissulkukriteerejä oireseurannan aloittamiselle. Tällä pyrittiin siihen, että tutkimusasetelma ilmentää mahdollisimman hyvin todellista kliinistä päätöksentekotilannetta eikä potilaiden karsinnalla vaikutettaisi tulosten yleistettävyyteen. Kuitenkin, koska tutkimus keskittyi paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä hoidettujen potilaiden neuropatian arviointiin, tutkimukseen otettiin mukaan vain ne potilaat, jotka olivat saaneet vähintään kolme kertaa paklitakseli – karboplatiini -hoidon ja täyttäneet oirekyselylomakkeen ainakin ennen hoidon aloittamista ja kolmen hoitokerran jälkeen. Tilastollisia analyysejä varten tutkimukseen hyväksytyt tapaukset jaettiin kolmeen seurantaryhmään. Ensimmäiseen ryhmään kuuluivat ne potilaat, jotka saivat kaikki kuusi kemoterapiahoitoa paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä. Myös toisessa ryhmässä olevilla seuranta jatkui kuuden kemoterapiakerran verran, mutta lääkitys vaihtui kolmannen ja kuudennen kemoterapiakerran välillä. Kolmannen ryhmän muodostivat ne, joilla seuranta keskeytyi ennen kuudetta kemoterapiakertaa tai kuudennen kerran jälkeen täytettävä lomake jäi muusta syystä täyttämättä.

PNQ-kyselyllä saatua neuropatian vaikeusasteen arvoa ei tutkimusasetelmassa voida lähtökohtaisesti pitää normaalijakautuneena. Alkuvaiheessa on oletettavaa, että jakauma on vasemmalle vino, ts. suurin osa on oireettomia tai lieväoireisia, ja oireisten osuus kasvaa kemoterapiakertojen määrän lisääntyessä. Tämän takia tilastolliset analyysit täytyi valita siten, että ne soveltuvat mielipideasteikolle, joka ei ole normaalijakautunut. Neuropatiaoireiden voimakkuutta eri ryhmien välillä vertailtiin Mann-Whitneyn U-testillä, kun verrattiin kahta ryhmää toisiinsa, ja Kruskal-Wallis testillä, kun verrattiin keskenään kolmea ryhmää. Neuropatiaoireiden voimakkuuden eroa eri mittauskertojen välillä tarkasteltiin Wilcoxonin merkittävien sijalukujen testillä ja ajallista riippuvuutta toisistaan testattiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimella. Tilastollisia analyysejä varten PNQ-kyselyn vastaukset muutettiin lineaarisesti siten, että oireettomuus sai arvon 1 ja vaikeimmat oireet arvon 5. Kaikki vertailut tehtiin erikseen sensoristen ja motoristen oireiden osalta. Ajallista korrelaatiota testattiin myös rishtiin sensoristen ja motoristen oireiden osalta. Tilastollisen merkitsevyyden arvona käytettiin  $p \leq 0,05$ . Tilastolliset analyysit on tehty IBM SPSS Statistics 23 -ohjelmistolla.

## 4 TULOKSET

Tutkimukseen rekrytoitiin 86 potilasta, joista 62 täytti sisäänottokriteerit. Nämä jakautuivat edelleen kolmeen ryhmään. Koko seurantajakson, kuusi kemoterapiahoitoa, paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmälääkitystä saaneita oli 24. Lääkitys vaihtui kolmannen ja kuudennen kemoterapiakerran välillä 21 potilaalla, ja 17 potilaalla seuranta keskeytyi kolmannen ja kuudennen kemoterapiakerran välillä. Rekrytoitujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 66,5 vuotta ja ikäjakauma 25–83 vuotta. Yleisimmät syöpätyypit olivat munasarjasyövät ja kohdun runko-osan syövät. Ryhmässä, jossa seuranta keskeytyi, kohdun runko-osien syöpien osuus oli yli kaksinkertainen verrattuna ryhmiin, joissa seuranta jatkui loppuun asti. Tätä selittää se, että kohtusyövän adjuvanttihoito kestää usein neljä kemoterapiakertaa. Vastaavasti munasarjasyöpien osuus oli huomattavasti pienempi seurannasta pudonneiden ryhmässä kuin muissa ryhmissä. Yleisimmät pitkäaikaissairaudet olivat verenpainetauti, hyperkolesterolemia sekä hypotyreoosi. Muita sairauksia, kuten diabetesta, oli alle viidellä potilaalla. Tutkimuksessa seurattujen potilaiden perustiedot on esitetty tarkemmin taulukossa 5.

Seurannan alussa, ennen kemoterapian aloittamista, 28 potilaalla (45 %:lla) oli oirekyselyn perusteella sensorisia oireita. Oireiden yleisyys lisääntyi merkittävästi jo kolmen ensimmäisen hoitokerran aikana. Kolmen hoitokerran jälkeen oireita oli 56 potilaalla (90 %:lla). Kuuden hoitokerran jälkeen kaikilla paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmää saaneilla oli oireita. Sen sijaan ryhmässä, jossa lääkitys vaihtui kolmannen hoitokerran jälkeen, oireiden yleisyys laski ja kuuden hoitokerran jälkeen oireita oli 17 potilaalla (81 %:lla). Arkielämää häiritseviä oireita (voimakkuus 4 –5) ilmoitti kolmen hoitokerran jälkeen 20 potilasta (32 %) ja kuuden hoitokerran jälkeen 15 potilasta (33 %). Oireiden yleisyys on kuvattu tarkemmin taulukossa 6.

Taulukko 5. Potilaiden perustiedot tutkimuksen alussa.

	Yhteensä	Koko seuran- tajakso pakli- takseli – kar- boplatiini - yhdistelmällä	Lääkitys vaih- tunut ennen kuudetta hoi- tokertaa	Kemoterapia jäänyt kesken kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä
Potilaiden lukumäärä, n	62 (100 %)	24 (39 %)	21 (34 %)	17 (27 %)
Keski-ikä 1. kemotera- piakerralla (SD), vuotta	66,5 (11,5)	64,5 (13,0)	67,8 (10,6)	67,5 (10,5)
Ikähaitari, vuotta	25–83	25–78	46–82	42–83
Syöpätyyppi, n				
Munasarjasyöpä	34 (55 %)	14 (58 %)	14 (67 %)	6 (35 %)
Kohdun runko-osan syöpä	20 (32 %)	5 (21 %)	5 (24 %)	10 (59 %)
Vatsakalvon syöpä	6 (10 %)	3 (13 %)	2 (10 %)	1 (6 %)
Muu syöpä	2 (3 %)	2 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Yleisimmät pitkäaikais- sairaudet, n				
Verenpainetauti	26	7	9	10
Hyperkolesterolemia	10	4	4	2
Hypotyreooosi	8	4	4	0

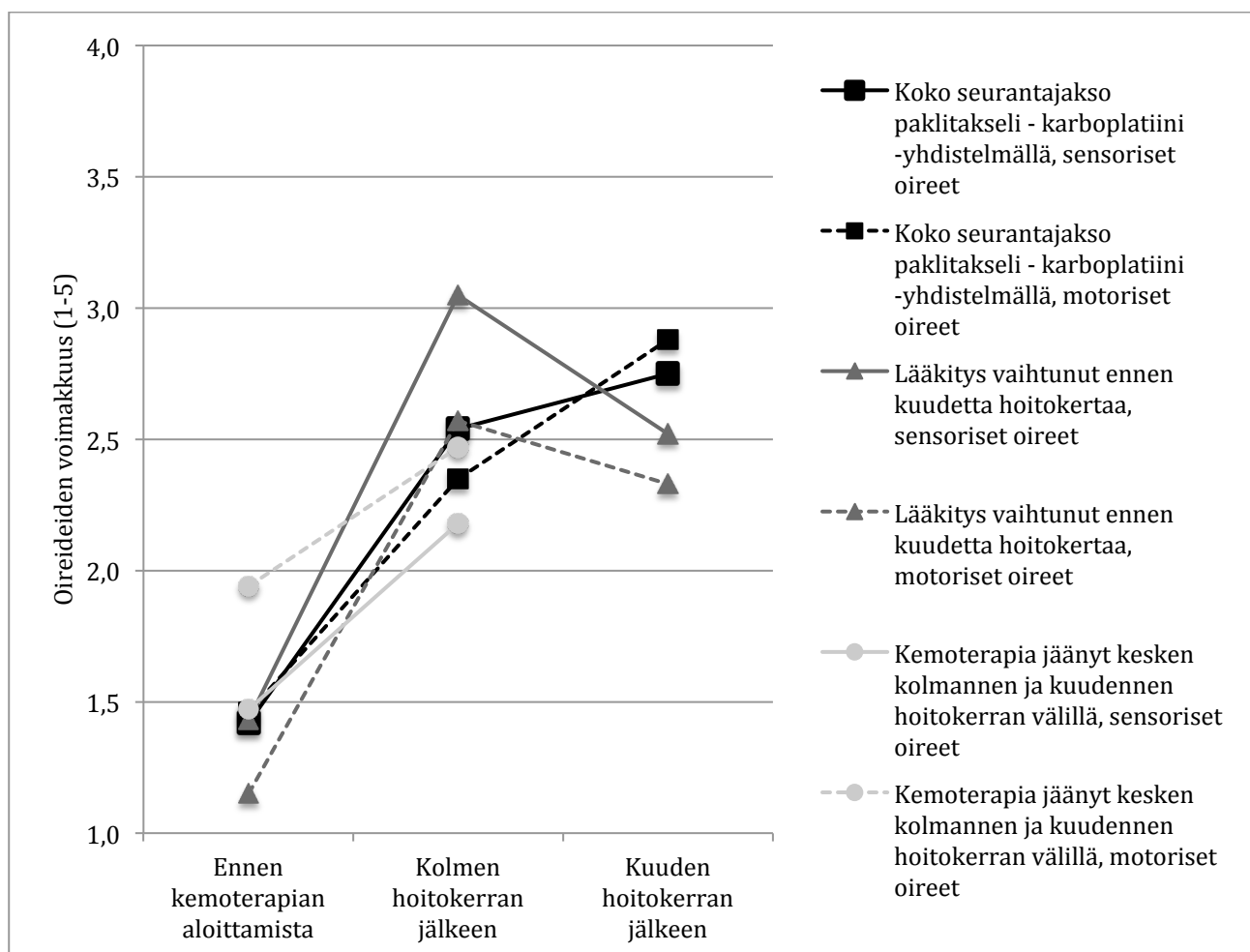
SD = keskihajonta

Taulukko 6. Oirekyselyssä sensorisia tai motorisia oireita ilmoittaneiden lukumäärät.

	Ennen kemo- terapian aloittamista	Kolmen hoitokerran jälkeen	Kuuden hoitokerran jälkeen
Yhteensä	28 (45 %)	56 (90 %)	41 (91 %)
Koko seurantajakso paklitakseli – karbo- platiini -yhdistelmällä	9 (38 %)	24 (92 %)	24 (100 %)
Lääkitys vaihtunut ennen kuudetta hoi- tokertaa	8 (38 %)	19 (90 %)	17 (81 %)
Kemoterapia jäänyt kesken kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä	11 (65 %)	15 (88 %)	

Oireiden keskimääräinen voimakkuus oli alussa pieni, 1,2 – 1,9 seurantaryhmästä ja oiretyypistä (sensorinen tai motorinen) riippuen. Kuitenkin ryhmässä, jossa seuranta päättyi kol-

manteen hoitokertaan, oireet olivat hieman muita ryhmiä voimakkaampia. Kolmanteen hoitokertaan mennessä oireiden keskimääräinen voimakkuus kasvoi kaikissa ryhmissä ja oli tuolloin 2,2 – 3,0. Voimakkaimmiksi keskimäärin koettiin sensoriset oireet ryhmässä, jossa lääkitys vaihtui kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä. Kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä oireiden keskimääräinen voimakkuus jatkoi kasvuaan ryhmässä, jossa lääkitys tällä välillä jatkui paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä. Sen sijaan lääkitystä vaihtaneiden ryhmässä sekä sensoristen että motoristen oireiden voimakkuus kääntyi laskuun. Kuuden hoitokerran jälkeen oireiden keskimääräinen voimakkuus oli 2,3 – 2,9, voimakkaimmiksi koettiin motoriset oireet paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä lääkitystä jatkaneiden ryhmässä. Oireiden keskimääräisten voimakkuuksien kehittyminen on kuvattu tarkemmin kuvassa 2.



Kuva 2. Oireiden keskimääräinen voimakkuus seurantaryhmittäin ja hoitokerroittain.

Kun vertaillaan oireiden jakaumia toisiinsa kaikkien ryhmien osalta, huomataan että näiden välillä on tilastollisesti merkitsevä ero motorisissa oireissa ennen hoidon alkua ( $p = 0,029$ ) sekä sensorisissa oireissa kolmen hoitokerran jälkeen ( $p = 0,043$ ). Sen sijaan kun verrataan

keskenään ainoastaan kuudenteen hoitokertaan jatkaneita ryhmiä, näiden oireiden voimakkuuksien jakaumissa ei todeta tilastollisesti merkitsevää eroa sensoristen tai motoristen oireiden osalta missään vaiheessa. Oireiden voimakkuuksien jakaumien vertailu on tarkemmin kuvattu taulukossa 7.

*Taulukko 7. Raportoitujen oireiden voimakkuuksien jakaumien yhdenmuotoisuuden vertailu.*

Vertailtavat ryhmät			Kaikki kolme ryhmää	Kuudenteen hoitokertaan jatkaneet ryhmät
Käytetty testi			Kruskal-Wallis test	Mann-Whitneyn U-testi
p-arvo	Ennen hoidon alkua	sensoriset oireet	0,827	0,837
		motoriset oireet	0,029	0,232
	Kolmen hoitokerran jälkeen	sensoriset oireet	0,043	0,122
		motoriset oireet	0,749	0,444
	Kuuden hoitokerran jälkeen	sensoriset oireet		0,517
		motoriset oireet		0,097

p-arvon merkitsevyyden raja 0,05. Analyysissä käytetyt ryhmät: koko seurantajakso paklitakseli – karboplatiini –yhdistelmällä, lääkitys vaihtunut ennen kuudetta hoitokertaa, kemoterapia jäänyt kesken kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä

Kun tarkasteltiin keskenään oireiden voimakkuuksien jakaumia kolmen ja kuuden hoitokerran jälkeen seurantaryhmittäin, todettiin tilastollisesti merkitsevä ero sensoristen oireiden osalta ryhmässä, jossa lääkitys vaihtui, sekä motoristen oireiden osalta ryhmässä, jossa paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmä jatkui koko seuranta-ajan. Vertailu on kuvattu tarkemmin taulukossa 8.

*Taulukko 8. Raportoitujen oireiden jakaumien yhdenmuotoisuuden vertailu tarkasteluryhmittäin kolmen ja kuuden hoitokerran jälkeen.*

		Oireet kuuden hoitokerran jälkeen	
		sensoriset	motoriset
Oireet kolmen hoitokerran jälkeen	koko seurantajakso paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä	0,227	0,018
	lääkitys vaihtunut ennen kuudetta hoitokertaa	0,013	0,134

Raportoidut luvut ovat Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testin p-arvoja, merkitsevyyden raja 0,05.



Alkuvaiheen ja kolmen hoitokerran jälkeisten oireiden korrelaatiota tarkasteltiin koko tutkimusryhmällä. Tässä ei todettu tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota sensoristen tai motoristen oireiden osalta, tai tarkasteltaessa näitä ristiin. Tarkastelu on kuvattu tarkemmin taulukossa 9.

*Taulukko 9. Raportoitujen oireiden vaikeusasteen korrelaatio lähtötilanteen ja kolmannen hoitokerran jälkeisen tilanteen välillä.*

		Oireiden voimakkuus kolmen hoitokerran jälkeen	
		sensoriset	motoriset
Oireiden voimakkuus ennen kemoterapian alkua	sensoriset	0,100 (0,437)	0,168 (0,194)
	motoriset	-0,025 (0,850)	0,188 (0,151)
Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin (p-arvo, tilastollisen merkitsevyyden raja 0,05)			

Lisäksi tarkasteltiin erikseen paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmässä oireiden korrelaatiota alkuvaiheen tai kolmen hoitokerran jälkeen suhteessa kuuden hoitokerran jälkeiseen voimakkuuteen. Tässä todettiin kohtuullinen korrelaatio alkuvaiheen sensoristen oireiden ja kuuden kerran jälkeen olevien sensoristen oireiden osalta ( $p = 0,034$ ). Kolmen ja kuuden hoitokerran välisessä tarkastelussa korrelaatio oli erittäin voimakasta verrattaessa motorisia oireita keskenään sekä sensorisia ja motorisia ristiin ( $p < 0,001$ ) ja kohtuullista verrattaessa sensorisia oireita keskenään ( $p = 0,020$ ). Paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä koko seurantajakson jatkaneiden ryhmälle tehty korrelaatiotarkastelu on kuvattu tarkemmin taulukossa 10.

*Taulukko 10. Raportoitujen oireiden vaikeusasteen korrelaatio lähtötilanteen tai 3. kerran jälkeisen tilanteen ja kuudennen hoitokerran jälkeisen tilanteen välillä koko seurantajakson paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä hoidettujen ryhmässä.*

		Oireiden voimakkuus 6. hoitokerran jälkeen	
		sensoriset	motoriset
Oireiden voimakkuus ennen kemoterapian alkua	sensoriset	0,433 (0,034)	0,267 (0,207)
	motoriset	0,208 (0,330)	0,188 (0,407)
Oireiden voimakkuus 3. kerran jälkeen	sensoriset	0,471 (0,020)	0,701 (<0,001)
	motoriset	0,688 (<0,001)	0,678 (<0,001)
Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin (p-arvo, tilastollisen merkitsevyyden raja 0,05)			

## 5 JOHTOPÄÄTELMÄT

Tässä tutkimusaineistossa neuropatiaoireet olivat hyvin yleisiä. Kolmen hoitokerran jälkeen sensorisia tai motorisia oireita oli 90 %:lla tutkimusryhmästä, ja paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä koko seurantajakson jatkaneista kaikilla oli oireita kuuden hoitokerran jälkeen. Aiemmissa tutkimuksissa neuropatian ilmaantuvuudeksi paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä on todettu 54 % (14), toisaalta paklitakseli-monoterapialla yksin ilmaantuvuus on 70 – 95 % (4,5,9) ja karboplatiinilla 10 – 20 % (9). Aiempia tutkimuksia suurempi ilmaantuvuus tässä tutkimuksessa selittyy sillä, että oirekyselyt ovat herkempiä ja epäspesifisempiä tunnistamaan neuropatiaa kuin muut tunnistamismenetelmät (1,20), ja tältä osin tutkimus tukee aiempia havaintoja.

Tässä tutkimuksessa saatuja tuloksia neuropatian vaikeusasteesta voidaan verrata ainoastaan muihin samalla menetelmällä tehtyihin tutkimuksiin neuropatiasta, sillä eri menetelmien tuottaman tulokset eivät ole sellaisenaan suoraan vertailukelpoisia. Japanissa on tutkittu PNQ-kyselyn soveltuvuutta neuropatian mittaamiseen (17). Tässä tutkimuksessa kyselyllä saadut neuropatian vaikeusasteen arvot kuitenkin muunnettiin kyselyn viisiportaisesta asteikosta välille 0–10, jotta PNQ-kyselyn tuottamien tulosten korrelaatiota muilla menetelmillä saatuihin vaikeusasteen arvioihin voitiin verrata. Tutkimuksesta kertovassa artikkelissa ei kuitenkaan kuvata, miten muunnos tehtiin. Tämän takia vastaavaa muunnosta ei tämän tutkimuksen puitteissa voida tehdä, eikä tässä tutkimuksessa saatua arviota neuropatian vaikeusasteesta voida verrata muihin samalla menetelmällä tehtyihin tutkimuksiin.

Oireiden voimakkuuksien osalta japanilaisessa tutkimuksessa (17) ja tässä tutkimuksessa on kuitenkin nähtävissä sama trendi. Japanilaisessa tutkimuksessa todettiin lähes lineaarinen vaikeusasteen kasvu kemoterapiakertojen lisääntyessä. Vastaava keskimääräisen vaikeusasteen kasvu on havaittavissa tässä tutkimuksessa erityisesti ryhmässä, joka sai paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmähoitoa koko kuuden kemoterapiajakson ajan. Näin ollen tämä tutkimus vahvistaa aiemmissa tutkimuksissa havaittua tietoa oireiden vaikeusasteen kasvusta kemoterapiakertojen lisääntyessä.

Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävää eroa motoristen ja sensoristen oireiden keskimääräisen voimakkuuden välillä. Erityisen selvä tämä ilmiö oli ryhmässä, joka sai paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmähoitoa koko seurantajakson ajan. Yleisesti kemoterapian indusoiman neuropatian osalta on todettu, että sensoriset oireet kehittyvät motorisia aiemmin

ja voimakkaampina, ja sama ilmiö on todettu erikseen myös taksaaneilla ja karboplatiinilla (3,6,9,11-13). Toisaalta PNQ-kyselyä soveltaneessa japanilaisessa tutkimuksessa (17) sensoristen ja motoristen oireiden voimakkuudet olivat melko lähellä toisiaan, ja voimakkaampia kuin NCI-CTC- ja FACT/GOG-Ntx-menetelmillä arvioitu kemoterapian voimakkuus. Vaikuttaa kuitenkin, että PNQ-kyselyllä ei todeta vastaavaa eroa sensorisissa ja motorisissa oireissa kuin muilla menetelmillä ja menetelmä mahdollisesti yliarvioi motoristen oireiden kehittymistä.

Oireiden vaikeusasteen keskiarvoja tarkasteltaessa havaitaan, että kolmen hoitokerran jälkeen ryhmässä, jossa lääkitystä vaihdettiin kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä, sensoristen oireiden keskimääräinen voimakkuus on noin puoli yksikköä suurempi kuin muissa ryhmissä. Toisaalta kuuden hoitokerran jälkeen motoriset oireet paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä jatkaneessa ryhmässä olivat yli keskimäärin yli puoli yksikköä korkeampia kuin lääkitystä vaihtaneiden ryhmässä. Näin suuri ero oireiden keskimääräisessä voimakkuudessa on jo kliinisesti merkittävä. Kuitenkin verrattaessa keskenään kuudenteen hoitokertaan jatkaneiden ryhmien oireiden jakaumia, ei missään ajankohdassa havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa jakaumissa. Todennäköistä on, että tutkimuksen pieni otoskoko vaikutti tilastollisen tarkastelun tulokseen. Tämä tulos viittaa siihen, että nopeammin kehittyneet neuropatiaoireet ovat voineet vaikuttaa päätökseen lääkityksen vaihtamisesta, vaikka sairauskertomusmerkintöjen perusteella neuropatian vaikutusta lääkitysmuutokseen ei kyettykään systemaattisesti varmistamaan. Vaikka useimmiten sairauskertomuksissa oli maininta lääkivaihdon syystä, ei tätä oltu tehty systemaattisesti ja strukturoidusti ilmoittamalla kaikki vaihtoon vaikuttaneet tekijät. Jatkotarkastelujen osalta on myös huomattava, että on mahdollista, että ryhmissä on sekoittuneisuutta ja paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä jatkaneiden ryhmään on voinut valikoitua henkilöitä, joilla neuropatiaoireet kehittyvät keskimääräistä hitaammin.

Kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä hoitoa jatkaneiden keskimääräinen oirevoimakkuus kasvoi, kun taas lääkitystä vaihtaneiden ryhmässä voimakkuus lieveni. Oireiden voimakkuuden muutos on myös tilastollisesti merkitsevää paklitakseli – karboplatiini -ryhmässä motoristen oireiden osalta, ja lääkitystä vaihtaneiden ryhmässä sensoristen oireiden osalta. Suuremmalla tutkimusryhmän koolla muutkin havaitut muutokset kolmannen ja kuudennen hoitokerran välillä olisivat todennäköisesti merkitseviä. Vaikka oirevoimakkuuksissa ei näiden kahden ryhmän välillä havaittu merkitsevää eroa kolmannen tai kuudennen hoitokerran jälkeen, on muutos oireiden voimakkuudessa näiden kertojen välillä eri suuntainen. Tämä tukee aiempia havaintoja, että kemoterapialääki-

tystä vaihtamalla voidaan neuropatiaoireiden kehittymistä hallita. Erityisesti tämä tutkimus puoltaa käytännön työn kannalta paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmästä vaihtoa muuhun kemoterapialääkitykseen, mikäli neuropatiaoireet ovat kehittyneet tai riskissä kehittyä häiritseviksi. Kuitenkin pienen otoskoon kannalta tämä havainto on lähinnä suuntaa-antava.

PNQ-oirekyselyn avulla on tämän tutkimuksen perusteella vaikeaa ennustaa ennen hoidon alkua, kenelle kehittyy voimakkaita, arkielämää haittaavia neuropatiaoireita. Alkuvaiheen oireiden ja kolmen hoitokerran välisten oireiden välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota. Sen sijaan paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä koko seurantajakson jatkaneiden ryhmässä todettiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio alkuvaiheen ja kuuden hoitokerran jälkeisten sensoristen oireiden välillä. Sama ilmiö on todettavissa sekä sensoristen ja motoristen oireiden osalta kolmen hoitokerran jälkeen. Ongelmana tässä tarkastelussa on kuitenkin se, että korrelaation tarkastelu on tehty koko tarkastelujoukon alaryhmälle, joka mahdollisesti eroaa koko joukosta. Esimerkiksi lääkitystä vaihtaneiden ryhmässä sensoriset oireet kehittyvät nopeammin kuin tässä ryhmässä. Tämä rajoittaa huomattavasti tuloksen yleistettävyyttä sekä kliinistä sovellettavuutta.

Kokonaisuutena tutkimuksen antina voidaan pitää sitä, että se osoitti neuropatiaoireiden olevan hyvin yleisiä paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmää saavilla potilailla. Lisäksi PNQ-kysely osoittautui kliinisessä käytössä riittävän yksinkertaiseksi neuropatiaoireiden arviointiin. Tutkimus myös antoi viitettä siitä, että lääkevaihdoilla voidaan vähentää neuropatiaoireita. Kohtuullisen luotettavana voidaan myös pitää havaintoa, että PNQ-kyselyn alkuvaiheen oireiden perusteella ei voida ennustaa keille potilaista kehittyy nopeasti vaikeita neuropatiaoireita. Kuuden hoitokerran jälkeisen tilanteen ennustamisen tekee erittäin hankalaksi se, että suurin osa paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmää saaneista potilasta joutuu vaihtamaan lääkitystä tai keskeyttämään sen ennen kuudetta hoitokertaa. Tämä keskeyttäneiden ja lääkitystä vaihtaneiden osuus oli ennako-odotuksia suurempi. Kyselylomakkeen käyttö on jo nyt voinut vaikuttaa lääkevaihdon suureen osuuteen, sillä oirekyselyn käyttö on voinut jo tutkimuksen aikana lisätä tietoisuutta neuropatiaoireista ja niiden kehittymisestä.

Tutkimuksen jatkoon kannalta tärkeää on, että nyt todetuille viitteellisille tuloksille kolmannen hoitokerran jälkeisen lääkevaihdon vaikutuksista oireisiin saataisiin vahvempi näyttö ja tilastollinen voima. Tähän riittänee, että sekä paklitakseli – karboplatiini -yhdistelmällä koko seurantajakson jatkaneiden että lääkitystä vaihtaneiden ryhmässä olisi kummassakin 30–40 potilasta. Suuremmalla otoskoolla saataisiin myös tarkempi arvio oireiden voimakkuuksista ja

muutoksista kummassakin ryhmästä kliinistä käyttöä ajatellen. Lisäsyvyyttä lääkevaihdon kliiniselle merkitykselle toisi tarkastelu, jossa arvioidaan, kuinka paljon lääkevaihto vaikuttaa PNQ-kyselyllä todettuihin keskivaikeisiin – vaikeisiin (voimakkuus 3–5) oireisiin ja toisaalta kuinka vastaavan voimakkuuden oireet kehittyvät ilman lääkevaihtoa. Näin voitaisiin arvioida tarkempaa kliinistä merkittävyyttä lääkevaihdon hyödyistä, jos se suunnataan vaikeammista neuropatiaoireista kärsiviin. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin ainoastaan oireiden keskimääräistä voimakkuutta. Neuropatian kehittymisen ennustaminen ennen oireiden puhkeamista vaikuttaa hyvin haastavalta, joten mahdollisuudet ennaltaehkäisevään lääkevalintaan ovat rajoitetut. Tämän ennustamiseen kyseeseen voisi tulla lähinnä logistinen regressiomalli, jossa otettaisiin huomioon myös monia taustamuuttujia. Tällaisen mallin rakentaminen vaatisi kuitenkin huomattavan suuren tutkimusaineiston, mikä vaikeuttaa sen käytännön toteuttamista.

## LÄHTEET

- (1) Saad M, Tafani C, Psimaras D, Ricard D. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult. *Curr Opin Oncol* 2014 November;26(6):634-641.
- (2) Griffith KA, Dorsey SG, Renn CL, Zhu S, Johantgen ME, Cornblath DR, et al. Correspondence between neurophysiological and clinical measurements of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: secondary analysis of data from the CI-PeriNomS study. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2014 June;19(2):127-135.
- (3) Lee EQ, ArrillagaRomany IC, Wen PYFAAN. Neurologic Complications of Cancer Drug Therapies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2012 April;18(2, Neuro-oncology):355-365.
- (4) Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014 December;155(12):2461-2470.
- (5) Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, et al. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anti-cancer Drugs* 2010 October;21(9):877-881.

- (6) Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Opin Neurol* 2015 October;28(5):500-507.
- (7) Krigard T, Schrder HD, Qvortrup C, Eckhoff L, Pfeiffer P, Gaist D, et al. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *European Journal of Neurology* 2014 April;21(4):623-629.
- (8) Diezi M, Buclin T, Kuntzer T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management. *Curr Opin Neurol* 2013 October;26(5):481-488.
- (9) Zedan AH, Vilholm OJ. Chemotherapy-Induced Polyneuropathy: Major Agents and Assessment by Questionnaires. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2014 August;115(2):193-200.
- (10) Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, Velasco R, Bruna J, Campagnolo M, et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: A prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer* 2013 January 15;119(2):438-444.
- (11) Nurgalieva Z, Xia R, Liu C, Burau K, Hardy D, Du XL. Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Large Population-Based Cohorts of Elderly Patients With Breast, Ovarian, and Lung Cancer. *Am J Ther* 2010 March/April;17(2):148-158.
- (12) Ventzel L, Jensen AB, Jensen AR, Jensen TS, Finnerup NB. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: A prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel. *Pain* .
- (13) Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras AP, Xiros N, Petsas T, Argyriou K, et al. Clinical and electrophysiological features of peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin plus paclitaxel-based chemotherapy. *European Journal of Cancer Care* 2007 May;16(3):231-237.
- (14) Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer* 2006;6:5.

- (15) Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, et al. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Annals of Oncology* 2012 December;23(12):3116-3122.
- (16) Briani C, Argyriou AA, Izquierdo C, Velasco R, Campagnolo M, Alberti P, et al. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2014 December;19(4):299-306.
- (17) Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer* 2009 Dec;17(12):1483-1491.
- (18) Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Frigeni B, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Annals of Oncology* 2014 January;25(1):257-264.
- (19) Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Annals of Oncology* 2013 February;24(2):454-462.
- (20) Griffith KA, Merkies ISJ, Hill EE, Cornblath DR. Measures of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review of psychometric properties. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2010 December;15(4):314-325.
- (21) Briani C, Campagnolo M, Lucchetta M, Cacciavillani M, Torre DC, Granata G, et al. Ultrasound assessment of oxaliplatin-induced neuropathy and correlations with neurophysiologic findings. *European Journal of Neurology* 2013 January;20(1):188-192.
- (22) Binda D, Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, on behalf of the CIPeriNomS. Rasch-Transformed Total Neuropathy Score clinical version (RT-TNSc(C)) in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2015 September;20(3):328-332.

## LIITTEET

### Liite1: Potilaille jaettu kyselykaavake neuropatiasta

## KYSELYKAAVAKE NEUROPATIASTA

Lomakkeen toinen sivu annetaan potilaalle täytettäväksi.

1. Potilaan tunnistenumero \_\_\_\_\_

2. Potilaan ikä \_\_\_\_\_

3. Potilaan diagnoosinumero \_\_\_\_\_

4. Potilaan sytostaattihoito:

☐ Paklitakseli – Karboplatiini

☐ Doksetakseli - Karboplatiini

☐ Epirubisiini - Sisplatiini

☐ Topotekaani - Sisplatiini

☐ Bleomysiini – Etoposidi - Sisplatiini

☐ Karboplatiini

☐ Muu, mikä: \_\_\_\_\_

5. Hoidon vaihe: ☐ Hoidon aloitus ☐ 3 hoidon jälkeen ☐ 6 hoidon jälkeen

6. Onko hoito vaihtunut: ☐ Ei ☐ Kyllä



# KYSELYKAAVAKE POTILAALLE NEUROPATIASTA

Mukailtu Shimozuma K et al. tekemästä kyselylomakkeesta, julkaistu Support Care Cancer 2009

## A. Merkitkää seuraavista vaihtoehtoista sopivin

- ☐ Minulla ei ole kipua, puutumista tai pistelyä käsissä tai jaloissa
- ☐ Minulla on lievää kipua, puutumista tai pistelyä käsissä tai jaloissa, mutta tämä ei häiritse päivittäistä elämääni
- ☐ Minulla on kohtalaista kipua, puutumista tai pistelyä käsissä tai jaloissa, mutta tämä ei häiritse päivittäistä elämääni
- ☐\* Minulla on kohtalaista tai voimakasta kipua, puutumista tai pistelyä käsissä tai jaloissa, ja tämä häiritsee päivittäistä elämääni
- ☐\* Minulla on voimakasta kipua, puutumista tai pistelyä käsissä tai jaloissa, ja tämä estää minua tekemästä suurinta osaa päivän toiminnoista

## B. Merkitkää seuraavista vaihtoehtoista sopivin

- ☐ Minulla ei ole heikkoutta käsissä tai jaloissa
- ☐ Minulla on lievää heikkoutta käsissä tai jaloissa, mutta tämä ei häiritse päivittäistä elämääni
- ☐ Minulla on kohtalaista heikkoutta käsissä tai jaloissa, mutta tämä ei häiritse päivittäistä elämääni
- ☐\* Minulla on kohtalaista tai voimakasta heikkoutta käsissä tai jaloissa, ja tämä häiritsee päivittäistä elämääni
- ☐\* Minulla on voimakasta heikkoutta käsissä tai jaloissa, ja tämä estää minua tekemästä suurinta osaa päivän toiminnoista

Täytäkää kohta C, jos valitsitte A tai B kohdan 2 viimeisestä vaihtoehtoruudusta ☐\*

## C. Merkitkää seuraavista vaihtoehtoista ne mitkä tuottavat Teille vaikeutta

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Vaatteiden napittaminen               | <input type="checkbox"/> Kirjoittaminen                            |
| <input type="checkbox"/> Kengännauhojen solmiminen             | <input type="checkbox"/> Näppäimistön käyttäminen, esim. tietokone |
| <input type="checkbox"/> Veitsen käyttäminen                   | <input type="checkbox"/> Neulominen                                |
| <input type="checkbox"/> Haarukan käyttäminen                  | <input type="checkbox"/> Ompeleminen                               |
| <input type="checkbox"/> Lusikan käyttäminen                   | <input type="checkbox"/> Turvavyön käyttäminen                     |
| <input type="checkbox"/> Muun ruokailuvälineen käyttäminen     | <input type="checkbox"/> Portaiden nouseminen                      |
| <input type="checkbox"/> Piilolinssien asettaminen/poistaminen | <input type="checkbox"/> Oven avaaminen                            |
| <input type="checkbox"/> Korujen laittaminen                   | <input type="checkbox"/> Autolla ajaminen                          |
| <input type="checkbox"/> Kaukosäätimen käyttäminen             | <input type="checkbox"/> Käveleminen                               |
| <input type="checkbox"/> Puhelimen käyttäminen                 | <input type="checkbox"/> Nukkuminen                                |
| <input type="checkbox"/> Muu työskentely, mikä? _____          |  |